Aus der Medizinischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. E. Wollheim

Die Harnstoff- und Kreatininelimination bei der tubulären Insuffizienz

INAUGURAL-DISSERTATION

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Edgar Aut
Karlstadt am Main

Würzburg 1954

Referent: Privatdozent Dr. med. J. Moeller

Korreferent: Professor Dr. med. E. Wollheim

Tag der mündl. Prüfung:

8. April 1954

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

I. Einleitung

II. Methodik

1. Bestimmung des Harnstoffs in Blut und Urin
2. Bestimmung des Kreatinins in Serum und Urin

III. Ergebnisse

A: Vergleich von Kreatinin und Rest-N im Blut und seine Beziehung zur Nierenfunktion

B: Verhältnis der Kreatinin - zur Harnstoffclearance in Prozent des Normalen

IV. Besprechung

V. Zusammenfassung

Meinen Eltern

in Dankbarkeit

gewidmet

Die endogene Kratininclearance kann als Maß der Glomerulusfiltration dienen. Sie hat den großen Vorzug, daß die Bestimmungsmethode äußerst einfach, wenig zeitraubend und die Belastung des Patienten nicht sehr groß ist. Auf der anderen Seite haften ihr gewisse Mängel an, die darin bestehen, daß bei Niereninsuffizienzen mit erhöhtem Serumkreatininspiegel eine tubuläre Sekretion wahrscheinlich ist (BROD und SIROTA). Außerdem besteht bei schweren tubulären Insuffizienzen (WOLLHEIM) die Möglichkeit einer Rückresorption des Primärharns mit seinen gelösten Substanzen (MOELLER). Diese letztere Fehlerquelle ist aber auch bei der Inulinclearance möglich. Wir haben uns nun die Frage gestellt, ob die Höhe des Kreatininspiegels im Serum, die auf Grund der einfachen Bestimmungsmethode auch an kleineren Kliniken durchgeführt werden kann, ein Maß der Anhäufung von harnpflichtigen Stoffen im Blut bedeutet und damit einen Anhaltspunkt für die Funktionstüchtigkeit der Niere darstellt. (Teil A).

Eine der Hauptaufgaben der Niere ist die Elimination des Harnstoffs, die ja auch zuerst als Clearance benutzt wurde (MÖLLER, McINTOSH und VAN SLYKE). Der Harnstoff erscheint normalerweise vollständig im Primärharn. In Abhängigkeit von der Diurese diffundiert ein gewisser Prozentsatz (40—70%) im Tubulus wieder zurück. Der Harnstoff stellt eine leicht diffusible Substanz dar. Seine Eliminationsgröße ist aber stark von der Ernährung und von der Diurese abhängig (SPÜHLER, HAUGEN und BLEGEN). Trotzdem wurde er sehr oft zur Nierenfunktionsprüfung empfohlen. Von MOELLER und REX wurde darauf hingewiesen, daß aber gerade der Harnstoff bei tubulären Insuffizienzen schon frühzeitig rückdiffundieren kann. Es erhebt sich also die Frage: Wie ist die Beziehung des Klärwertes der Niere für Kreatinin und für Harnstoff insbesondere bei tubulären Erkrankungen? (Teil B).

METHODIK:

1. Bestimmung des Harnstoffs in Blut und Urin nach BÖHM und GRÜNER.

a) Prinzip:

Harnstoff wird durch Xanthydrol als Dixanthylharnstoff gefällt, dessen Lösung in 50%iger H_2SO_4 intensiv gelb ist.

b) Reagenzien:

1. 1/12n H_2SO_4.
2. 10%ige Natriumwolframatlösung.
3. Eisessig.
4. 5%ige methylalkoholische Xanthydrollösung (aus Xanthydrol Merck).
5. Aqua dest. mit Dixanthylharnstoff gesättigt.
6. Methylalkohol.
7. 50-volumprozentige H_2SO_4.

c) Ausführung:

Blut: Zu 1 ccm Blut gibt man tropfenweise unter ständigem Umschütteln 8 ccm 1/12n H_2SO_4 und 1 ccm Natriumwolframatlösung. Nach 5 Minuten wird durch ein Faltenfilter filtriert, wobei besonders auf absolut klares Filtrat zu achten ist. In ein Reagenzglas bringt man 1 ccm des Filtrates und versetzt mit 1 ccm Eisessig und 0,2 ccm Xanthydrollösung. Nach 5 Minuten reibt man die Wandung des Reagenzglases mit einem Glasstab, um eine kristallinische Abscheidung des Dixanthyharnstoffes zu erzielen. Man läßt dann noch etwa 1 Stunde stehen und saugt dann durch einen Glasfiltertiegel (1a G 4 von Schott und Gen., Jena) ab. Den Niederschlag wäscht man zweimal mit aqua dest., das mit Dixanthylharnstoff gesättigt ist, und hierauf dreimal mit je 3 ccm Methylalkohol, bis die ablaufende Flüssigkeit mit 50%iger H_2SO_4 keine Gelbfärbung mehr gibt. Dann stellt man in die Saugflasche ein bei 10 ccm Inhalt mit einer Marke versehenes Reagenzglas so ein, daß die abgesaugte Flüssigkeit in das Reagenzglas läuft. In den Tiegel mit dem Niederschlag bringt man 5 ccm 50%ige H_2SO_4, wartet einige Minuten und saugt dann ab. Den Tiegel wäscht man zweimal mit je 2 ccm H_2SO_4 nach. Die gelbe Lösung in dem Reagenzglas wird mit 50%iger H_2SO_4 auf 10 ccm aufgefüllt. Anschließend wird die Lösung in eine 30 mm Cuvette eingebracht und die Extinktion an einem Stufenphotometer abgelesen. Man benutzt dabei ein Filter mit einem Maximum an Lichtdurchlässigkeit bei 430 mμ

Wir verwendeten für die Ablesung das Stufenphotometer von Zeiß-Pulfrich.

Urin: Der Urin wird wie das Blut nach FOLIN und WU in der Modifikation nach HADEN enteiweißt und weiterbehandelt.

Es ist vorteilhaft, die Harnstoffclearance in Prozent der normalen Maximum- und Standardclearance auszudrücken (MÖLLER,

McINTOSH und VAN SLYKE). Die Werte geben direkt die Prozente der durchschnittlichen normalen Ausscheidungsfähigkeit der Niere an. Bei vermehrter Diurese (Minutenvolumen über 2 ccm) ist die Rückresorption bzw. Rückdiffusion des Harnstoffes infolge der kürzeren Verweildauer des Urins in den Tubuli vermindert. Dies äußert sich in einer Zunahme des Exkretionsindexes (SPÜHLER) und damit in einer Vergrößerung der Clearance.

Die Standard-Clearance ist ein auf das Urin-Minutenvolumen von von 1 ccm korrigierter Wert.

Die Maximum-Clearance liegt normalerweise um 40% höher als die Standard-Clearance. Die Werte für die Maximum-Clearance liegen bei 75 ccm Blut pro Minute und 54 ccm Blut pro Minute für die Standard-Clearance.

Bei verminderter Diurese fällt infolge der längeren Verweildauer des Urins in den Tubuli der Exkretionsindex ab, was sich in einer Verkleinerung der Clearance zeigt.

2. Die Bestimmung des Kreatinins in Serum und Urin wurde nach der von POPPER, MANDEL und MAYER angegebenen Methode durchgeführt, wie sie auch von SCHWAB und Mitarbeiter empfohlen wurde.

ERGEBNISSE:

A) In 100 Untersuchungen (39 normale und 61 niereninsuffiziente Fälle) wurde ein Vergleich zwischen der Höhe des Rest-N und der Höhe des Kreatininspiegels im Serum durchgeführt (Abb. 1). Hieraus ergibt sich, daß der normale Serumkreatininspiegel im Bereich von 0,9 bis 1,8 mg% liegt. Es wurde von uns die obere Grenze des Rest-N-Wertes mit 40 mg% angenommen. Bei 64 Untersuchungen war das Serumkreatinin unter 1,8 mg% bei einem gleichzeitigen Rest-N von weniger als 40 mg%. Lediglich in 5 Fällen bestand ein Rest-N-Wert zwischen 40 und 50 mg%, während das Serumkreatinin unter 1,8 mg% lag. Eine Erhöhung des Rest-N über 50 mg% war immer von einer Erhöhung des Serumkreatinins über 2 mg% begleitet. Es scheint sogar eine Beziehung zu bestehen zwischen der Höhe des Rest-N und der Höhe des Serumkreatinins, wobei natürlich große Schwankungen vorkommen. Besonders die Fälle, bei denen eine tubuläre Urämie vorliegt, zeigen sehr hohe Rest-N-Werte, während das Kreatinin im Serum nur mäßig vermehrt ist. Bei unseren Untersuchungen wurde niemals ein Kreatininwert über 14 mg% gefunden. Die höchsten Serumkreatininwerte waren bei chronischen Glomerulonephritiden und chronischen Pyelonephritiden mit Hochdruck vorhanden, bei denen sowohl eine glomeruläre

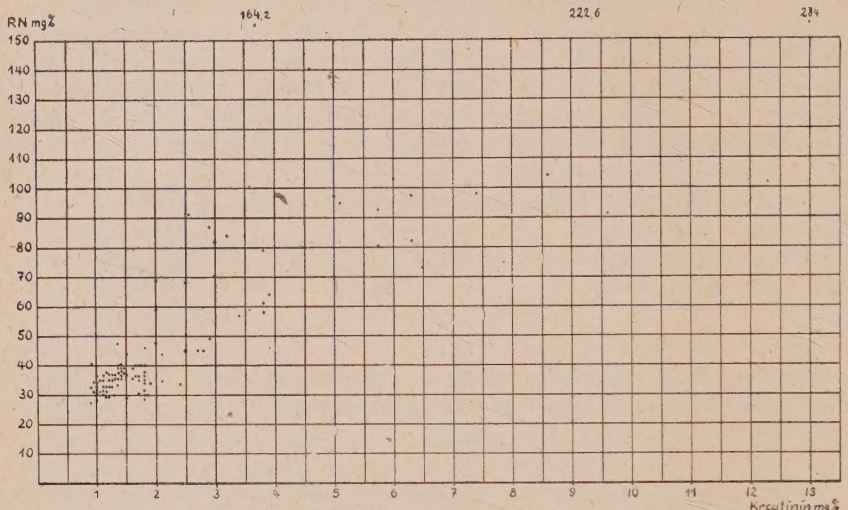

Abb. 1: Vergleich zwischen Rest-N u. Kreatinin im Serum bei nierengesunden u. nierenkranken Patienten.

als auch eine tubuläre Schädigung vorliegt. Unser normaler Serumkreatininwert liegt mit 1,8 mg% etwas über den Werten von POPPER, MANDEL und MAYER sowie HAUGEN und BLEGEN. Dies könnte aber rein methodisch bedingt sein.

B) An Hand von 3 schweren tubulären Urämien, deren Nierenfunktion mit der Urinmenge, dem spezifischen Gewicht, der Höhe des Rest-N und der Kreatinin- und Harnstoffclearance erfaßt worden ist, sollen aus dem Zusammenhang zur Pathophysiologie der tubulären Funktionsstörungen einige Feststellungen getroffen werden. Wie es nach MÖLLER, McINTOSH und VAN SLYKE für die Harnstoffclearance schon lange üblich ist, haben wir auch die Höhe der Kreatininclearance in Prozent des Normalen ausgedrückt. Dies ist umso aufschlußreicher, als uns vor allen Dingen die Beziehung zwischen der Harnstoff- und Kreatininclearance wichtig erschien. Als Normalwert haben wir den statistisch gesicherten Wert von SCHWAB u. Mitarbeiter mit 118,6 ccm/min angenommen. Die drei hier verfolgten Urämien sind klinisch von MOELLER schon beschrieben worden, sodaß wir an dieser Stelle darauf verzichten können. Es handelt sich um den Fall 4 (Pneumonie, Supronalschädigung, retrograde Sondierung), Fall 5 (Cholangitis mit Gefäßinsuffizienz) und Fall 7 (Gravidität, Pyelitis, Secto caesarea). *)

*) J. MOELLER: Zur Behandlung der Urämie bzw. Anurie, Ärztl. Wschr., 44: 1041, (1953).

Da alle Fälle pathophysiologisch ungefähr den gleichen Ablauf zeigen, soll dieser im Zusammenhang besprochen werden, wie er sich aus den Abb. 2, 3 und 4 ergibt. Es lag bei allen drei Fällen im Urin nach Ingangkommen der Diurese ein sehr niedriges spezifisches Gewicht vor. Auch fällt in Fall 3 besonders auf, daß bei einem Rest-N-Wert von 222,6 mg% ein Serumkreatininspiegel von nur 9,2 mg% vorlag. Später liegt der Kreatininspiegel mit 4,6 mg% bei einem Rest-N von 140 mg% ebenfalls relativ außerordentlich niedrig. Dies ist auch in Fall 2 (Abb. 3) deutlich. Es scheint bei den tubulären Urämien die Rest-N-Erhöhung in erster Linie auf einer Erhöhung des Harnstoffs zu beruhen.

NONNENBRUCH hat früher schon diese verschiedenen Formen der Urämie bei der Besprechung des extrarenalen Nierensyndroms hervorgehoben.

Weiterhin ist auffällig, daß zu Beginn die Clearancewerte auf äußerst niedrige Werte (10 bis 20% des Normalen) herabgesunken

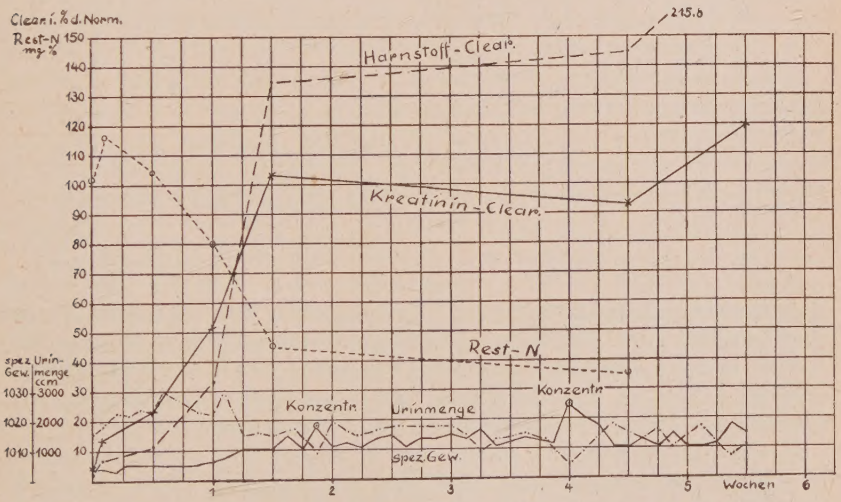

Abb. 2 (FALL 1): Schwere tubuläre Insuffizienz mit Anurie (Pneumonie, Suprenalschädigung)

sind. In den darauf folgenden Tagen finden wir dann eine Polyurie bis zu 4 Liter. Der Rest-N zeigt einen schnellen Abfall und die Harnstoffclearance liegt in allen drei Fällen deutlich unter der Kreatininclearance. Das spezifische Gewicht des Urins bleibt niedrig. In Fall 3 kommt es vorübergehend zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion, wobei vor allen Dingen die Harnstoffclearance fast bis auf 0 zurückgeht. Als Ursache hierfür ist eine schwere Hy-

pochlorämie anzunehmen, wie sie sich im Rekonvaleszenzstadium einer solchen tubulären Uramie entwickeln kann. MOELLER und REX sind schon früher darauf eingegangen, daß es nach Hypochlorämien zu tubulären Schäden kommt. Im weiteren Verlauf zeigt sich bei allen drei Fällen etwas ganz Charakteristisches. Die Größe der Harnstoffclearance übersteigt die Kreatininclearance. Aus den gleichzeitig ansteigenden Konzentrationswerten bzw. aus der Erhöhung des spezifischen Gewichtes des Urins kann man ersehen,

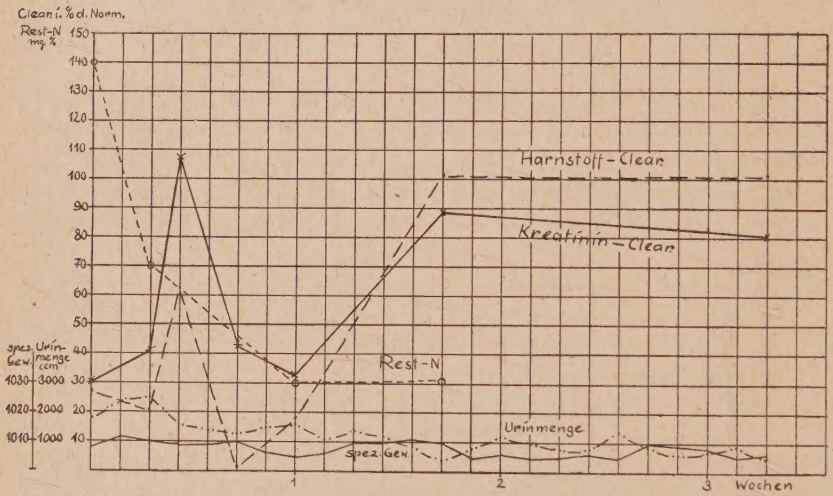

Abb. 4 (Fall 3): Schwerste Urämie mit tubul. Insuffizienz (Cholangitis mit Gefässinsuffizienz))

daß diese Erscheinung mit einer Verbesserung der tubulären Funktion parallel geht. Bei allen drei Patienten konnte eine völlige Restitutio erzielt werden. Auffallend ist, daß in Fall 1 die Harnstoffclearance bis auf den doppelten Wert des Normalen ansteigt. Die Kreatininclearance bleibt dagegen auf Normalwerten stehen.

Zur weiteren Klärung haben wir in diesen drei vorher beschriebenen und bei einigen anderen Fällen die einzelnen Werte nochmals aufgeführt. Aus der Tabelle ist zu ersehen, daß bei tubulären Urämien der Kreatininspiegel im Serum weniger stark erhöht ist bzw. schneller wieder abfällt, als der Harnstoff- und Rest-N-Spiegel (Fall 7 und 10). Dies erscheint uns sehr wesentlich, da der Ausscheidungsmodus von Kreatinin und Harnstoff ein unterschiedlicher ist. Dies drückt sich auch darin aus, daß die Kreatininclearance in Prozent des Normalen angegeben zu Beginn wesentlich höher liegt als die Harnstoffclearance (Fall 1, 7 und 10). Späterhin steigt die Harnstoffclearance auf übernormale Werte an, während die Kreatinin-

clearance im allgemeinen auf Normalwerten stehen bleibt. Auch bei den übrigen Fällen (2, 3, 6, 8 und 9) liegt die Kreatininclearance weitgehend höher als die Harnstoffclearance. Es ist hierbei zu beachten, daß nicht nur die Kreatininclearance absolut wesentlich größer ist, sondern auch relativ dem Normalwert näher kommt. Physiologischerweise beträgt die Harnstoffclearance ungefähr die Hälfte der Kreatininclearance, da in Abhängigkeit von der Diurese ein Teil des Harnstoffs rückdiffundiert. In Fall 4 und 5 ist dieser

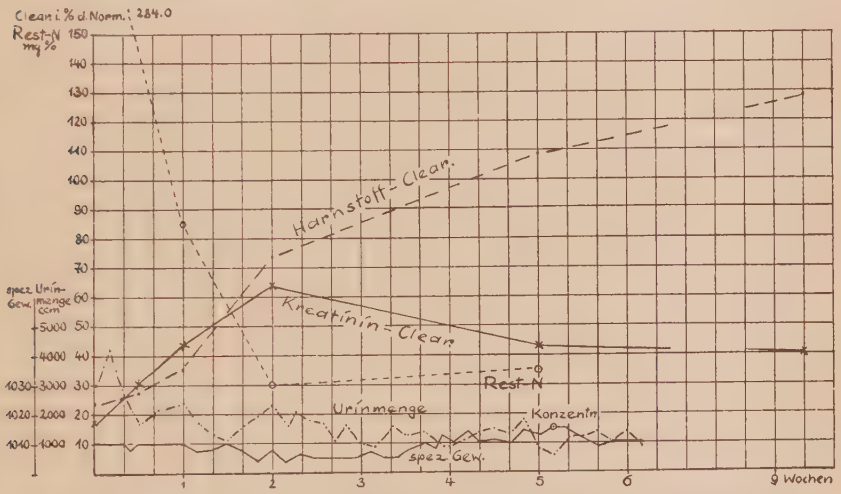

Abb. 3 (Fall 2): Schwerste Urämie bei tubul. Insuffizienz (Gravidität, Pyelitis, Sectio caesarea)

Unterschied zwischen beiden Clearancen nicht so deutlich ausgeprägt. Es handelt sich dabei um chronisch entzündliche Prozesse, bei denen schon ein großer Prozentsatz der Glomeruli befallen ist. Weiterhin möchten wir noch darauf hinweisen, daß die extrem niedrigen Kreatininclearancewerte in den Fällen 1 und 9 wohl kaum der wirklichen Filtration entsprechen können.

BESPRECHUNG:

Bevor wir an die Besprechung unserer Ergebnisse gehen, muß ganz kurz der Ausscheidungsmodus sowohl des Kreatinins als auch des Harnstoffs zum besseren Verständnis noch einmal angeführt werden (Literatur: siehe SPÜHLER und ADDIS). Wenn der Kreatininspiegel im Serum nicht wesentlich erhöht und die tubuläre Funktion der Niere intakt ist, kann man annehmen, daß das Kreatinin nur durch Filtration ausgeschieden wird (Literatur: siehe MOELLER, SCHWAB und Mitarbeiter). Es wird also normalerweise

Tabelle

Nr.	Name	Diagnose	Rest-N mg%	Kreatinin			Harnstoff			Urin	
				i. Ser. mg%	Clearance ccm min	% d. Norm.	i. Blut mg%	Clearance ccm min	% d. Norm.	Min.-Vol.	spez. Gew.
1	Gey.	Sulfonamidniere	102,2	12,3	4,4	3,7	178,0	1,2	2,2	0,47	1002
			115,8	13,4	17,5	14,7	180,0	3,7	6,8	1,86	1002
			103,8	8,6	27,1	22,7	81,0	11,0	11,6	1,78	1005
			79,0	3,8	60,5	50,8	70,0	16,8	32,7	1,90	1008
			44,8	2,8	123,2	103,5	48,0	101,6	135,2	2,27	1008
			35,0	1,1	111,3	93,4	54,5	78,7	145,5	1,36	1010
				1,7	142,2	119,4	25,5	116,7	215,8	0,93	1012
2	Gru.	Sulfonamidniere	68,6	2,5	60,0	50,4	74,0	7,4	13,6	1,21	1008
3	Koh.	Sulfonamidniere		1,2	104,9	88,4	96,0	23,4	31,1	5,09	1008
				1,4	119,0	100,2	21,0	41,2	76,2	0,75	1028
4	Dis.	Tubuläre Insuff.	84,0				82,0	11,6	21,4	0,50	
		bei Lupus	82,6	7,2	19,1	16,2	164,0	6,4	11,8	1,30	1009
5	Web.	Pyelonephrit.	86,8		21,6	18,1	67,0	8,8	16,2	1,41	1010
		Schrumpfniere	92,4	4,9	57,5	48,3	204,0	12,3	16,3	4,21	1008
6	Sch.	Nieren-Tuberkulose	58,8	2,0	50,6	42,5	62,0	25,2	46,6	1,36	1008
			30,0	1,8	119,5	100,4	45,0	37,3	49,6	2,69	1007

Nr.	Name	Diagnose	Rest-N mg%	Kreatinin			Harnstoff			Urin	
				i. Ser. mg%	Clearance ccm min	% d. Norm.	i. Blut mg%	Clearance ccm min	% d. Norm.	Min.-Vol.	spez. Gew.
7	Hah.	Urämie	284,0	13,0	19,7	16,5	550,0	18,6	24,7	3,52	1010
			164,2	3,7	35,4	29,7	320,0	14,9	27,5	1,49	1010
			84,0	3,2	51,9	43,6	166,0	19,1	35,3	1,75	1016
			29,4	1,8	76,9	64,6	21,0	40,2	74,3	1,71	1004
			43,4	1,8	50,6	42,5	26,0	58,7	108,5	0,50	1016
				1,6	48,4	40,6	26,0	69,6	128,7	0,50	1020
8	Hum.	Myel. Leukämie		1,6	160,0	134,4	64,0	51,6	68,6	2,00	1016
9	Reh.	Akuter Schub bei myel. Leuk.		6,6	3,9	3,3	164,0	0,9	1,6	0,17	1015
10	Fio.	Postinfekt. Kollaps	82,6	6,3			132,0				1013
			222,6	9,2			473,0				1008
			140,0	4,6	35,6	29,9	285,0	20,5	27,2	3,90	1009
			70,0	3,0	49,0	41,1	165,0	11,4	21,0	1,96	1004
				2,0	127,4	107,0	76,0	47,2	62,4	2,11	1008
				1,7	50,7	42,6	64,0	0,6	1,1	0,53	1004
			30,8	1,7	38,2	32,1	33,0	13,2	17,5	2,05	1007
			31,6	1,8	105,6	88,7	25,5	54,7	101,1	1,43	1001
				1,7	94,7	80,5	31,0	76,3	101,4	5,26	1003

das Kreatinin in den Harnkanälchen weder sezerniert noch rückresorbiert. Der Harnstoff wird zwar in der gleichen Weise filtriert, aber in Abhängigkeit von der Diurese wieder rückresorbiert. Von MOELLER und REX wird angenommen, daß es sich hierbei um eine passive Rückdiffusion handelt, da der Harnstoff ein außerordentlich leicht diffusibles Molekül darstellt. Mit dieser Auffassung würde auch übereinstimmen, daß bei verminderter Diurese die Menge des rückresorbierten bzw. rückdiffundierenden Harnstoffs bis auf 80 Prozent des filtrierten Harnstoffs ansteigen kann. Bei großen Diuresen dagegen fällt der Prozentsatz des rückresorbierten bzw. rückdiffundierenden Harnstoffs bis auf 40 Prozent des filtrierten Harnstoffs ab. Da die Verweildauer des Urins in den Tubuli bei kleinen Diuresen wesentlich länger ist als bei großen Diuresen, könnte diese wechselnde Rückdiffusion des Harnstoffs von der Größe des Urinflusses abhängig sein. Von MOELLER und REX wird das Wesen der Tubulusfunktion nicht in der Größe der Rückresorption, sondern in einer aktiven Schwelle wechselnden Ausmaßes gesehen, die sich für die einzelnen Substanzen unterscheidet.

Aus den vorliegenden Befunden ist nun zu entnehmen, daß eine gewisse Parallelität zwischen dem Ansteigen des Kreatinins und des Rest-N besteht. Von STEINITZ und TÜRKAND ist diese Beziehung auch für den Harnstoff hervorgehoben worden. Diese Autoren weisen ebenfalls darauf hin, daß mit Verminderung des Glomerulusfiltrates auch der Serumspiegel des Kreatinins ansteigt. Eine Erhöhung des Serumkreatininspiegels kommt also in erster Linie durch eine Verminderung des Glomerulusfiltrates zustande, wie es bei der akuten diffusen Glomerulonephritis der Fall ist.

Wie in den Ergebnissen schon betont worden ist, finden wir bei den tubulären Erkrankungen nur eine mäßige Erhöhung des Kreatininspiegels im Serum (Abb. 1) und in einigen Fällen einen so niedrigen Wert der Kreatininclearance, daß er unmöglich der wirklichen Größe des Glomerulusfiltrates entsprechen kann (Abb. 2). Diese extrem niedrigen Kreatininclearancen kommen durch eine Rückdiffusion des Primärharns infolge einer schweren tubulären Erkrankung zustande. Für diese Anschauung spricht:

1. Das niedrige spezifische Gewicht des Urins, welches unter dem spezifischen Gewicht des Blutes liegt,

2. die vermehrte Rückdiffusion des Zuckers aus dem Primärharn (MOELLER und REX),

3. der im Vergleich zum Kreatininspiegel relativ hohe Harnstoffspiegel im Blut bei tubulären Erkrankungen (Tabelle) und die sich hieraus ergebende stärker eingeschränkte Harnstoffclearance.

Die Harnstoffclearance ist eingeschränkt, da der schon physiologischerweise rückdiffundierende Harnstoff bei erkrankten Tubuli in stärkeremAusmaß rückdiffundiert.

Wie ist der in allen drei fortlaufend untersuchten Fällen sich gleichende Ablauf zu erklären?

Zu Beginn liegt die Harnstoffclearance unter der Kreatininclearance. Wie vorher schon auseinandergesetzt, muß dies durch eine stärkere Rückdiffusion des Harnstoffs, die sich auch aus dem gleichzeitig stark erniedrigten spezifischen Gewicht des Urins ergibt, gefolgert werden (FERRO-LUZZI, POPPER und MANDEL, STEINITZ und TÜRKAND, MOELLER). Bekanntlich liegt ebenfalls bei solchen Fällen die NaCl-Konzentration im Urin weit unter der des Blutes, woraus sich ebenso eine Rückdiffusion ergeben muß (MOELLER). Es besteht zu diesem Zeitpunkt eine Zwangspolyurie bis zu 4 Liter im Tag, die sogar zu einer erheblichen Exsiccose der Patienten führt. Mit zunehmender Wiederherstellung des Tubulusapparates hört diese passive Rückdiffusion des Primärharns auf. Die Kreatininclearance normalisiert sich und es diffundiert wesentlich weniger Harnstoff zurück. Aber anscheinend haben die Tubulusepithelien noch nicht wieder die Fähigkeit zurückerhalten, Harnstoff und Kreatinin voneinander zu trennen. Die Folge davon ist, daß praktisch gar kein oder nur sehr wenig Harnstoff rückdiffundiert und so die Harnstoffclearance übernormale Werte erreicht. Dies würde eine stark vergrößerte Harnstoffclearance ergeben. Die Niere scheidet einen Primärharn aus, der durch eine passive Rückdiffusion in kleinerem Ausmaß als vorher charakterisiert ist. Jetzt ist auch die Schwelle für Zucker erniedrigt und es gehen sehr viele Mineralien verloren (polyurisches Stadium).

Aufgabe der gesunden Niere ist es, auch bei großen Diuresen den Mineralhaushalt und Zuckerstoffwechsel zu regulieren. Diese Fähigkeit scheint die Niere erst zuletzt wieder zu erlangen.

ZUSAMMENFASSUNG:

An Hand der Untersuchung der Kreatinin- und Harnstoffclearance bei tubulären Urämien wurden folgende Ergebnisse erzielt:

1. Mit steigendem Rest-N erhöht sich auch der Kreatininspiegel im Serum. Der maximale Serumkreatininspiegel lag bei 14 mg%. Bei tubulären Urämien bestand eine extreme Erhöhung des Rest-N bei nur mäßiger Erhöhung des Kreatinins.

2. Die fortlaufende Untersuchung von 3 tubulären Urämien ergibt zuerst eine schlechtere Ausscheidung des Harnstoffs, was durch

eine vermehrte Rückdiffusion des Harnstoffs erklärt werden kann. Späterhin steigt die Harnstoffclearance auf übernormale Werte an, während die Kreatininclearance auf Normalwerten stehen bleibt. Das spezifische Gewicht des Urins ist während beider Perioden sehr niedrig. Der Kreatininspiegel im Serum normalisiert sich schneller als der Rest-N-Spiegel.

3. Auch bei 7 weiteren tubulären Erkrankungen lag, im Prozentsatz des Normalen ausgedrückt, die Kreatininclearance wesentlich höher als die Harnstoffclearance.

Aus diesen Ergebnissen wird gefolgert, daß bei schweren tubulären Erkrankungen der Primärharn rückdiffundieren kann. Der Harnstoff ist an dieser passiven Rückdiffusion früher und ausgiebiger beteiligt als das Kreatinin. Man findet daher bei schweren tubulären Schäden eine Rest-N-Erhöhung, die in erster Linie zu Lasten des Harnstoffs geht. In späteren Stadien erfolgt ebenfalls eine passive Rückdiffusion des Primärharns, nur in einem wesentlich geringeren Ausmaß als bei den schweren Störungen. Die Folge hiervon ist eine stark erhöhte Harnstoffclearance bzw. -ausscheidung bei normaler Kreatininclearance bzw. -ausscheidung. Erst wenn die Niere aktiv für die einzelnen Substanzen eine differente Schwelle bilden kann, ist ihre Funktion wieder voll hergestellt.

Literatur

1. ADDIS, T.: Glomerular Nephritis, (1949).
2. BÖHM, F. u. G. GRÜNER: Biochem. Z., 287, 65, (1936).
3. BROD, I. u. I. H. SIROTA: J. Clin. Invest., 27, 645, (1948).
4. DOERING, P., H. SCHROEDER, W. SCHUBERT u. M. SCHWAB: Kli. Wo. 13/14, 301, (1953).
5. FERRO-LUZZI, G.: Z. exp. Med., 94, 709, (1934).
6. HAUGEN, H. N. u. E. M. BLEGEN: Scand. J. Clin. a. Labor. Invest. 5, 63, (1953).
7. MOELLER, J. u. W. REX: Z. klin. Med., 150, 103, (1952).
8. MOELLER, J.: Ärztl. Wschr., 44, 1041, (1953).
9. MOELLER, J.: Medizinische, 4, 114, (1954).
10. MÖLLER, E., J. F. McINTOSH u. D. D. VAN SLYKE: J. Clin. Invest., 6, 427, (1928).
11. NONNENBRUCH, W.: Arch. klin. Med., 189, 56, (1942).
12. POPPER, H. u. I. BROD: Z. klin. Med., 134, 196, (1938).
13. POPPER, H. u. E. MANDEL: Erg. inn. Med., 53, 685, (1937).
14. POPPER, H., E. MANDEL u. H. MAYER: Biochem. Z. 291, 354, (1937).
15. SPÜHLER, O.: Zur Physio-Pathologie der Niere, Bern 1946.
16. STEINITZ, K. u. H. TÜRKAND: J. Clin. Invest., 19, 285, (1940).
17. WOLLHEIM, E.: Helvetica Medica Acta, Vol. 18, 340, (1951).
18. WOLLHEIM, E.: Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 211, (1952).

Lebenslauf

Am 2. 10. 1920 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Heinrich Aut und seiner Ehefrau Maria, geb. Kühnlein in Karlstadt am Main geboren. Die Grundschulzeit verbrachte ich an der Schillerschule Würzburg. Von 1930 an besuchte ich das Realgymnasium Würzburg und bestand an dieser Anstalt am 1. April 1939 die Reifeprüfung. Anschließend studierte ich bis zu meiner Einberufung zur Wehrmacht im Oktober 1940 an den Universitäten Halle/Saale und Würzburg Chemie. Während des ganzen Krieges war ich als Truppenoffizier an der Ostfront eingesetzt. Das Kriegserlebnis bewog mich Arzt zu werden und so immatrikulierte ich mich nach Entlassung aus der Kriegsgefangenschaft zum Sommer-Semester 1948 an der Universität Erlangen, wo ich am 20. Oktober 1950 das Physikum ablegte. Ab Sommer-Semester 1951 studierte ich an der Universität Würzburg. Hier legte ich auch am 4. September 1953 die ärztliche Prüfung ab.

Hiermit erkläre ich an Eidesstatt, daß ich vorliegende Arbeit selbständig und nur unter Zuhilfenahme der angeführten Literatur angefertigt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Thema zur Bearbeitung für eine Dissertation erhalten habe.

Edgar Aut

Herrn Privatdozent Dr. med. J. Moeller bin ich für die Überlassung des Themas und die freundliche Anleitung zu größtem Dank verpflichtet.

Herrn Professor Dr. med. E. Wollheim möchte ich für die Gewährung eines Arbeitsplatzes und die freundliche Übernahme des Korreferates meine größte Dankbarkeit ausdrücken.

Druck Georg Grasser Würzburg